



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets⁴ : A61L 31/00		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 89/ 08467 (43) Date de publication internationale: 21 septembre 1989 (21.09.89)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR89/00108 (22) Date de dépôt international: 15 mars 1989 (15.03.89)		(74) Mandataires: LEMOINE, Michel etc.; Cabinet Lemoine et Bernasconi, 13, boulevard des Batignolles, F-75008 Paris (FR).	
(31) Numéro de la demande prioritaire: 88/03321 (32) Date de priorité: 15 mars 1988 (15.03.88) (33) Pays de priorité: FR		(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.	
(71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): IMEDEX [FR/FR]; 58, avenue Leclerc, F-69007 Lyon (FR). INSTITUT MERIEUX [FR/FR]; 17, rue Bourgelat, F-69002 Lyon (FR).		Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : TAYOT, Jean-Louis [FR/FR]; 1, rue des Greffières, F-69890 La Tour-de-Salvagny (FR). MARESCAUX, Jacques [FR/FR]; 45, rue Principale, F-67310 Scharrachberghheim (FR). DUMAS, Henri [FR/FR]; 10, avenue de Ménival, Bât. 11A, F-69005 Lyon (FR). TARDY, Michel [FR/FR]; 165 bis, rue Joliot-Curie, F-69005 Lyon (FR).			

(54) Title: PATCH FOR VISCELAR SURGERY**(54) Titre:** PATCH DE CHIRURGIE VISCERALE**(57) Abstract**

A patch for visceral surgery is made from a biomaterial consisting of two layers of collagen superimposed and closely combined, namely a porous adhesive layer of fibrous collagen and a film of collagen and/or gelatin.

(57) Abrégé

La présente invention a trait à un patch de chirurgie viscérale réalisé à partir d'un biomatériau formé de deux couches de collagène superposées et associées intimement, à savoir une couche poreuse collable de collagène fibreux et un film de collagène et/ou de gélatine.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	ML	Mali
AU	Australie	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BE	Belgique	HU	Hongrie	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	IT	Italie	NO	Norvège
BJ	Bénin	JP	Japon	RO	Roumanie
BR	Brésil	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CH	Suisse	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande				

Patch de chirurgie viscérale.

La présente invention a trait à l'application d'un biomatériau à base de collagène à la réalisation d'un patch de chirurgie viscérale.

On rencontre fréquemment, en chirurgie viscérale, des accidents post-opératoires résultant d'un défaut de cicatrisation des viscères. Or, il faut savoir que l'absence de cicatrisation des viscères est la principale source de mortalité, de morbidité et de surcoût en chirurgie viscérale et en particulier digestive.

10 Pourtant, il n'a pas encore été trouvé de solution satisfaisante à ce problème de cicatrisation, problème qui se trouve exacerbé lorsque le contexte est défavorable, par exemple en cas de fistule digestive, de milieu septique ou encore d'agression chimique, notamment
15 agression biliaire, etc.

Alors que diverses spécialités chirurgicales bénéficient largement de biomatériaux sans cesse perfectionnés, la chirurgie viscérale et en particulier digestive a délaissé cette voie.

- 2 -

La présente invention vise à résoudre ce problème, en proposant un patch de chirurgie viscérale réalisé à partir d'un biomatériau, qui permette une bonne cicatrisation des viscères et cela, même dans des conditions défavorables.

Un autre objectif de l'invention est de fournir un patch de chirurgie viscérale, réalisé à partir d'un biomatériau qui se colle facilement.

Un autre objectif encore de l'invention est de fournir un patch de chirurgie viscérale, réalisé à partir d'un biomatériau entièrement biodégradable et qui réalise un excellent effet de confinement, d'hémostase, en remplaçant temporairement la paroi à reconstituer.

Un autre objectif encore de l'invention est de proposer un patch de chirurgie viscérale réalisé à partir d'un biomatériau à base de composés naturellement présents dans les tissus et subissant un minimum de transformations.

Un autre objectif encore de l'invention est de fournir un patch de chirurgie viscérale réalisé à partir d'un biomatériau résistant mécaniquement aussi bien sous forme sèche qu'après réhydratation dans un fluide physiologique, et exempt de toxicité chimique.

Un autre objectif encore de l'invention est de fournir un patch de chirurgie viscérale réalisé à partir d'un biomatériau uniquement composé de collagène et éventuellement de gélatine, et qui soit facilement colonisable par des cellules de l'organisme.

Un autre objectif de l'invention est de fournir un patch de chirurgie viscérale réalisé à partir d'un biomatériau parfaitement toléré par le patient.

Un autre objectif encore de l'invention est de fournir un patch de chirurgie viscérale réalisé à partir d'un biomatériau à base de collagène humain que l'on puisse obtenir en quantité suffisante.

- 3 -

Par chirurgie viscérale, il faut comprendre notamment la chirurgie digestive, à savoir oesophagienne, gastrique, duodénale, intestinale, rectale, pancréatique et hépato-biliaire, ainsi que la chirurgie de la trachée, de l'appareil uro-génital et la neurochirurgie.

L'invention a pour objet un patch de chirurgie viscérale, caractérisé en ce qu'il est réalisé à partir d'un biomatériau formé de deux couches de collagène superposées et associées intimement, à savoir une couche poreuse, de préférence collable, de collagène fibreux et un film de collagène et/ou de gélatine.

Une efficacité particulière est obtenue si le patch, tout en conservant des qualités mécaniques suffisantes, possède une densité totale qui ne dépasse pas sensiblement 8 mg/cm^2 , et les patchs satisfaisant à cette condition sont préférés.

En particulier, on préfère un patch dont la couche poreuse ait une densité de l'ordre de 2 mg/cm^2 et le film, une densité de l'ordre de 1 mg/cm^2 .

Par aspect fibreux, il faut comprendre l'aspect macroscopique du collagène à l'état sec après lyophilisation ou traitement à l'acétone, même si, pour certains types de collagène comme le collagène de type IV, il n'y a pas de fibres microscopiques observables après solubilisation.

Dans un mode de réalisation de l'invention, le patch est obtenu par coulage d'une solution de collagène, destinée à former le film de collagène, sur une couche fibreuse dont les formes et les dimensions correspondent à celles du patch, et dans laquelle elle s'imprègne au moins partiellement.

Dans un autre mode de réalisation de l'invention, le patch est obtenu par découpage, aux dimensions et formes du patch, d'une nappe de biomatériau réalisée par coulage d'une solution de collagène, destinée à former le film de collagène, sur une couche fibreuse de

- 4 -

collagène, dans laquelle elle s'imprègne au moins partiellement.

Le collagène utilisé dans l'invention peut être sous une forme non réticulée ou sous une forme réticulée par réticulation douce, notamment par traitement à l'acide périodique, tel que le procédé de réticulation douce par oxydation périodique décrit dans la demande de brevet français 2 601 371. Ce procédé n'induit aucun risque de toxicité.

L'invention prévoit aussi l'utilisation d'un mélange de collagène réticulé et de collagène non réticulé.

Le choix de la qualité de collagène dépendra du niveau de biodégradabilité désiré.

Le collagène utilisé est de préférence du collagène humain de type I, III, ou IV ou leur mélange (demandes de brevet français 2 597 499 et 2 586 703 au nom de l'Institut Mérieux), aussi bien pour la couche fibreuse que pour le film sus-jacent.

Ce collagène peut être ou non oxydé conformément au procédé décrit dans la demande de brevet français 2 601 371 et utilisé seul ou en mélange avec le collagène non oxydé.

La proportion de collagène oxydé par rapport au collagène non oxydé peut aller de 0 à 100 %, étant entendu qu'une plage de proportion préférée est la suivante: 20 % de collagène oxydé et 80 % de collagène natif.

Dans un autre mode de réalisation, le film est réalisé à partir de collagène soluble enrichi en type III + I.

Dans un autre mode particulier de réalisation, le collagène est remplacé par de la gélatine (substance issue du collagène) dans le film.

De préférence, le film reproduit le plus précisément possible les conditions naturelles de transmission d'humidité et autres échanges. Plus précisément, le film est perméable aux ions et aux

- 5 -

métabolites, y compris les gaz dissous, et est imperméable aux protéines et aux bactéries.

Dans tous les cas où le biomatériau est amené à être directement en contact avec le patient, le 5 collagène, qu'il soit destiné à la couche fibreuse ou au film, sera de préférence d'origine humaine et notamment d'origine placentaire.

L'épaisseur du film est de préférence comprise entre 5 microns et 250 microns, et notamment entre 10 10 et 50 microns, par exemple, de l'ordre de 20 microns, à l'état sec. A l'état humide, cette épaisseur est de préférence comprise entre 10 microns et 500 microns et notamment entre 20 et 100 microns, par exemple de l'ordre de 40 microns.

15 L'épaisseur de la couche fibreuse est de préférence comprise entre 100 microns et 8 mm et, notamment, de l'ordre de 1 mm à l'état sec et est sensiblement identique à l'état humide.

De préférence, le film contient à l'état 20 humide 15 à 70 % de collagène et à l'état sec 40 à 100 % de collagène.

De préférence, la couche fibreuse contient, à l'état humide ou à l'état sec, 2 à 30 % de collagène et de préférence 5 à 20 %.

25 L'invention va maintenant être décrite en détail à l'aide d'exemples non limitatifs présentant divers modes de réalisation. Bien entendu, il est possible de réaliser soit une nappe de biomatériau que l'on découpera ensuite aux dimensions et formes du patch désiré, soit 30 directement un biomatériau aux formes et dimensions du patch. Les exemples suivants concernent cette dernière possibilité, le patch désiré étant choisi rectangulaire et de dimensions égales à 5 x 7 x 0,08 cm environ.

- 6 -

Préparation de la couche fibreuse.

Partant d'une solution acide de collagène de type I, III ou I + III, on réalise une précipitation à l'aide de phosphate de sodium de préférence. Le précipité est ensuite congelé et lyophilisé. On tasse la compresse obtenue afin de réaliser la couche fibreuse qui se présente alors sous forme d'un mince feuillet déshydraté de pH neutre, poreux et très dense.

En variante, partant d'une solution neutre de collagène de type IV, pouvant contenir un agent de réticulation tel que du collagène oxydé par l'acide périodique et éventuellement de glycérine, on congèle et on lyophilise, puis on tasse la compresse obtenue afin de réaliser la couche fibreuse.

EXEMPLE 1 :

1 volume de Na_2HPO_4 (0,2 M, pH 7,5) est mélangé à 9 volumes d'une solution acide de collagène III + I (collagène III + I préparé selon le procédé décrit dans la demande de brevet français 2 597 499) à 0,125 % en eau distillée à 20°C. Il s'ensuit une précipitation. La précipitation dure de 4 à 15 heures à 20°C et le précipité est récupéré par centrifugation.

Le précipité est ensuite ajusté à une concentration de 0,5 à 3 % en collagène et de 0,5 à 3 % en glycérine avant congélation et lyophilisation.

La compresse obtenue (de dimensions 5 x 7 x 0,8 cm) est tassée pour donner un feuillet (de dimensions 5 x 7 x 0,08 cm) fibreux, peu hydrophile.

EXEMPLE 2 :

Dans une solution acide de collagène III + I (collagène III + I préparé selon le procédé décrit dans la demande de brevet français 2 597 499) à 0,125 % en eau distillée à 20°C, il est ajouté, sous agitation, une

- 7 -

solution d'acide périodique de façon à obtenir une concentration finale de 0,002 M.

Après 2 heures d'agitation à température ambiante, il est ajouté du Na₂HPO₄ (0,2 M, pH 7,5) dans la proportion de 9 volumes de collagène III + I pour un volume de Na₂HPO₄. Il s'ensuit une précipitation.

La précipitation dure de 4 à 15 heures et le précipité est récupéré sur toile de Nylon ou par centrifugation.

Une étape de lavage du précipité peut être ajoutée à la suite de cette étape.

On reprend alors les étapes post-précipitation de l'exemple 1.

EXEMPLE 3 :

Il s'agit ici de collagène bovin de type I. On reprend l'exemple 1.

EXEMPLE 4 :

Il s'agit ici de collagène bovin de type I, réticulé par oxydation périodique. On reprend l'exemple 2.

EXEMPLE 5 :

On part d'une solution aqueuse neutre contenant 2 % de glycérine et 2 % de collagène humain de type IV non oxydé. On congèle et lyophilise, puis on tasse la compresse obtenue.

EXEMPLE 6 :

On part d'une solution aqueuse contenant 2 % de glycérine et 2 % de collagène, à savoir 8 volumes de collagène humain de type IV non oxydé pour 2 volumes de collagène humain de type IV oxydé. On congèle et lyophilise, puis on tasse la compresse obtenue.

- 8 -

EXEMPLE 7 :

On part d'une solution aqueuse de collagène obtenue à partir d'une solution de collagène humain de type IV oxydé à 1 % à laquelle on a mélangé du collagène humain de type I + III sous forme soluble, sous forme de fibrilles ou sous forme de particules, à raison d'une concentration de 10 à 30 mg/ml. On congèle et lyophilise, puis on tasse la compresse obtenue.

10

Préparation du matériau.

Sur un feuillet très dense de collagène, réticulé ou non, ci-dessus décrit, il est coulé :

15

EXEMPLE 8 :

2 à 10 ml d'un mélange d'une solution aqueuse de collagène IV humain à une concentration pouvant aller jusqu'à 5 % poids/volume et d'une autre solution de collagène IV humain oxydé (collagène oxydé selon le procédé décrit dans la demande de brevet français 2 601 371) dans des proportions respectives de 0 à 100 % ; après déshydratation sous une hotte à flux laminaire stérile, un biomatériau composé uniquement de collagène est obtenu ; ce biomatériau est ensuite stérilisé ; ces étapes de déshydratation et de stérilisation ne seront pas répétées dans les exemples suivants ; elles y seront sous-entendues.

30

Dans les exemples suivants, les concentrations les plus faibles (0,2 à 1 %) sont préférées pour des solutions froides de collagène et les concentrations les plus fortes (1 à 5 %) peuvent être utilisées pour des solutions tièdes de gélatine.

EXEMPLE 9 :

2 à 10 ml d'une solution de collagène IV humain non oxydé à une concentration de 0,2 à 5 % ;

- 9 -

EXEMPLE 10 :

2 à 10 ml d'une solution de collagène IV humain oxydé à une concentration de 0,2 à 5 % ;

5 **EXEMPLE 11 :**

2 à 10 ml d'une solution contenant 60 à 95 % (Volume/Volume) de collagène III + I humain à une concentration de 1 % et 40 à 5 % (Volume/Volume) de collagène IV humain oxydé ;

10

EXEMPLE 12 :

2 à 10 ml d'une solution de collagène III + I humain à une concentration de 0,2 à 5 % ;

15 **EXEMPLE 13 :**

10 ml d'une solution de collagène III + I humain oxydé (collagène oxydé selon le procédé décrit dans la demande de brevet français 2 601 371) à une concentration de 0,2 à 5 % ;

20

EXEMPLE 14 :

10 ml d'une solution de collagène bovin du type I mélangé ou non dans les proportions de l'exemple 8 avec du collagène IV humain oxydé ou du collagène I bovin oxydé ;

25

EXEMPLE 15 :

10 ml d'une solution de collagène bovin de type I oxydé.

30

Cette méthode de coulage d'une solution de collagène ou de gélatine sur une structure fibreuse déshydratée permet d'obtenir une certaine imprégnation de ladite solution dans la structure fibreuse, ce qui aboutit, après déshydratation du tout, à une liaison inter-couche très résistante mécaniquement.

35

-10-

Le biomatériau déshydraté et stérilisé obtenu pourra, extemporanément à son utilisation, être réhydraté dans un fluide physiologique. Cette réhydratation ne lui fait pas perdre sa résistance mécanique ni sa cohésion inter-couche. Le biomatériau obtenu est très souple, s'adaptant parfaitement à n'importe quel contour.

Différentes applications du patch de collagène en chirurgie viscérale vont être maintenant 10 décrites en détail.

I. Application du patch de collagène dans la prévention et le traitement des fistules digestives post-opératoires :

15 Les désunions anastomotiques, conséquence d'une absence de cicatrisation entre deux viscères, constituent la principale source de mortalité, de morbidité et de surcoût en chirurgie digestive. C'est dire que la 20 méthode qui permettrait de prévenir l'apparition d'une désunion anastomotique post-opératoire constituerait un progrès considérable.

a). Etude de la cicatrisation d'une perte de 25 substance intestinale dans un contexte favorable au processus de cicatrisation :

Après réalisation d'une perte de substance de 1 cm de diamètre à la face antérieure du caecum de 30 rats Wistar mâles, on colmate chacune des pertes de substance à l'aide d'un patch de collagène IV d'origine humaine, obtenu par découpage d'une nappe de biomatériau de façon à former des disques de 1,5 cm de diamètre, le patch de collagène étant solidarisé aux berges de la perte de 35 substance au moyen d'une colle biologique appliquée sur la couche fibreuse.

-11-

Les animaux ont été sacrifiés par séries de 8 aux 5ème, 10ème, 15ème, 20ème, 30ème, 40ème et 60ème jours post-opératoires et ont fait l'objet d'une étude macroscopique à la recherche d'adhérences et d'une éventuelle rétraction, d'une étude en microscopie optique et en microscopie à balayage.

La mortalité et la morbidité imputables à la technique chirurgicale ont été nulles. Au 5ème jour post-opératoire, le patch de collagène est bien fixé sur le caecum et colmate parfaitement la brèche. Du 5ème au 20ème jours, la perte de substance intestinale cicatrise progressivement tandis que le patch est partiellement résorbé ou éliminé dans la lumière du caecum. Au 20ème jour post-opératoire, la muqueuse apparaît reconstituée. La 15 cicatrisation musculaire commence au 30ème jour et au 40ème jour la cicatrisation est complète.

Cette première étape expérimentale permet d'affirmer que le patch de collagène permet la cicatrisation d'une perte de substance digestive saine non suturée.

Parce que les problèmes de cicatrisation surviennent essentiellement dans des conditions générales et locales défavorables, l'étape ultérieure a consisté à étudier les potentialités cicatricielles du patch de collagène après création d'une fistule digestive à l'origine d'une dénutrition sévère et d'une réaction inflammatoire locale peu propice à une cicatrisation per-primam.

b). Etude de la cicatrisation d'une fistule colique :

On crée une fistule colique persistante sur 106 rats Wistar. Chaque fistule colique est fermée à la 3ème semaine à l'aide d'un patch de collagène IV d'origine humaine, ayant la forme d'un disque de 1,5 cm de diamètre obtenu comme précédemment. La colle utilisée est une colle biologique.

-12-

On réalise des prélèvements séquentiels aux 5ème, 10ème, 15ème, 20ème, 30ème, 40ème et 60ème jours post-opératoires.

5 Certains animaux sont décédés dans les 48 premières heures après la deuxième intervention, du fait de la dénutrition importante engendrée par la fistule. Aucun des décès n'a pu être attribué à une lyse du patch. La cicatrisation est identique à celle observée en cas de perte de substance saine, mais retardée. La réépithérialisation n'est totale qu'au 30ème jour, et la cicatrisation musculaire n'est obtenue qu'au 60ème jour.

15 c. Etude de la cicatrisation d'une anastomose intestinale protégée par un patch dans un contexte loco-régional septique :

20 L'anastomose en milieu septique est considérée comme une suture à risque et de fait condamnée par la majorité des auteurs qui prônent l'absence de suture dans un premier temps.

25 112 rats sont répartis en deux groupes, le groupe témoin 1 bénéficiant d'une suture simple 12 heures après création d'une péritonite, le groupe 2 bénéficiant d'une suture protégée par un patch de collagène conforme à l'invention.

Les résultats montrent une cicatrisation digestive parfaite dans le groupe 2.

30 II. Application du patch de collagène en chirurgie biliaire :

Les fuites biliaires et les sténoses sont les principales complications redoutées après ouverture de la voie biliaire principale.

35 Pour ne pas risquer une fuite biliaire précoce à l'origine d'une péritonite biliaire, on effectue

-13-

un drainage externe après toute ouverture de la voie biliaire principale nécessitant une suture secondaire. Cette technique est astreignante, longue puisqu'elle nécessite une hospitalisation de 14 jours, le drain n'étant enlevé qu'au 5 12ème jour et douloureuse pour le patient.

Un patch résistant à l'agression biliaire permettrait d'éviter cette complication.

a). Etude in vitro : résistance physique du 10 patch de collagène à l'agression biliaire.

Les échantillons de patch de collagène sont incubés dans la bile humaine à 37°C pendant 20 jours.

15 L'étude de la résistance physique est appréciée par une étude de surface en microscopie électronique à balayage, et par des tests mécaniques relatifs à la force de rupture et à la déformation de l'échantillon placé dans un extensomètre.

20 L'étude de surface n'a pas montré de modification structurale aux 5ème, 7ème, et 20ème jours post-incubation.

Les tests mécaniques n'ont pas montré d'altération après incubation dans la bile.

25 b). Utilisation du patch de collagène dans la cicatrisation d'une plaie du cholédoque non suturé chez le chien.

30 10 chiens ont subi une incision longitudinale de 1 cm de long du cholédoque, à 2 cm du bord supérieur du premier duodénum. Cette ouverture n'a pas été suturée mais simplement colmatée par collage d'un patch de collagène réalisé directement aux formes et dimensions appropriées.

35

Les chiens ont été sacrifiés au 30ème jour post-opératoire après une cholangiographie intraveineuse. La zone collée a été prélevée et chaque prélèvement a fait l'objet d'une étude macroscopique, d'une étude en 5 microscopie optique et en microscopie électronique à balayage.

Il a ainsi été montré que ce biomatériau permet d'assurer la bilistase, évitant toute fuite biliaire post-opératoire et aboutit à une cicatrisation 10 cholédocienne sans ischémie pariétale.

III. Application du patch de collagène en chirurgie hépatique :

La technique d'hépatectomie n'est pas exempte de complications telles que hémorragie, fuite biliaire et abcès sous-phrénique.

Le protocole expérimental a porté sur le rat Wistar mâle. Sur chaque rat, il a été réalisé une section hépatique sur un lobe et une ligature sélective du canal hépatique gauche.

Dans un premier groupe, le groupe témoin, la tranche de la section hépatique gauche a été protégée par de la colle biologique, sans autre geste d'hémostase et de 25 bilistase.

Dans un deuxième groupe, la tranche de la section hépatique a été protégée par un patch de collagène, collé à l'aide de la colle biologique.

Chaque série comporte 40 animaux qui sont 30 sacrifiés de façon séquentielle aux 5ème, 10ème, 20ème et 30ème jours post-opératoires, à raison de dix animaux par période. Chaque pièce d'hépatectomie a fait l'objet d'une étude macroscopique, d'une étude en microscopie optique et d'une étude en microscopie électronique à balayage, afin 35 d'étudier l'intégration du patch ainsi que l'aspect de la cicatrisation. A la différence de ce qui a été observé pour

-15-

le premier groupe, le deuxième groupe n'a présenté aucune fuite biliaire et sanguine. La cicatrisation des canaux biliaires sectionnés au niveau de la tranche de section a été parfaite.

5 Le patch de collagène a donc prévenu la fistule biliaire après l'hépatectomie.

-16-

REVENDICATIONS.

1. Patch de chirurgie viscérale, caractérisé en ce qu'il est réalisé à partir d'un biomatériau formé de 5 deux couches de collagène superposées et associées intimement, à savoir une couche poreuse de collagène fibreux et un film de collagène et/ou de gélatine.

2. Patch selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il possède une densité ne dépassant pas 10 8 mg/cm^2 .

3. Patch selon la revendication 2, caractérisé en ce que la couche poreuse et le film présentent des densités de 2, respectivement 1 mg/cm^2 .

4. Patch selon l'une des revendications 1 à 15 3, caractérisé en ce qu'il est obtenu par coulage d'une solution de collagène destinée à former le film de collagène, sur une couche fibreuse dont les formes et les dimensions correspondent à celles du patch, et dans laquelle elle s'imprègne au moins partiellement.

20 5. Patch selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il est obtenu par découpage, aux formes et dimensions du patch, d'une nappe de biomatériau réalisée par coulage d'une solution de collagène, destinée à former le film de collagène, sur une couche fibreuse de 25 collagène, dans laquelle elle s'imprègne au moins partiellement.

30 6. Patch selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le collagène est du collagène non réticulé et/ou du collagène ayant subi une réticulation douce.

7. Patch selon la revendication 6, caractérisé en ce que les proportions de collagène non réticulé et de collagène réticulé sont respectivement 80 % et 20 %.

35 8. Patch selon la revendication 6, caractérisé en ce que le collagène réticulé l'est par

-17-

oxydation périodique.

9. Patch selon la revendication 6, caractérisé en ce que la couche fibreuse se compose de collagène fibreux humain de type III + I.

5. 10. Patch selon la revendication 6, caractérisé en ce que la couche fibreuse se compose de collagène fibreux humain de type IV.

10. 11. Patch selon la revendication 6, caractérisé en ce que la couche fibreuse se compose d'un mélange de collagène fibreux humain de type III, I et IV.

12. Patch selon la revendication 6, caractérisé en ce que le film de collagène se compose de collagène humain de type IV et/ou de type III + I.

15. 13. Patch selon la revendication 6, caractérisé en ce que le film est composé de gélatine.

14. Patch selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'à l'état sec, la couche fibreuse comporte 2 à 30 % de collagène et le film en comporte 40 à 100 %.

20. 15. Patch selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'à l'état sec, l'épaisseur de la couche fibreuse est comprise entre 100 microns et 8 mm.

25. 16. Patch selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'à l'état sec, l'épaisseur du film est comprise entre 5 et 250 microns, notamment entre 10 et 50 microns.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 89/00108

I. CLASSIFICATION SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all)

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl. ⁴ A 61 L 31/00

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁷

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl. ⁴	A 61 L

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹

Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	EP, A, 0213563 (JOHNSON & JOHNSON) 11 March 1987 see page 9, lines 15-20	1
A	EP, A, 0227955 (UNIVERS. OF STRATHCLYDE) 8 July 1987 see claims 1,3,6; figure 1	1
A	DE, A, 1492300 (BRAUN) 11 December 1969 see claim 1	1
A	DE, A, 2348685 (NIHON) 03 April 1975 see claims 1,4,11	1
A	EP, A, 0042253 (AVICON) 23 December 1981, see claim 8	1
A	FR, A, 1458786 (ETHICON) 03 October 1966	

* Special categories of cited documents: ¹⁰

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
17 May 1989 (17.05.89)	09 June 1989 (09.06.89)
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer
European Patent Office	

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 8900108
SA 27466

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 01/06/89. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A- 0213563	11-03-87	AU-A-	6178786	26-02-87
		JP-A-	62047364	02-03-87
EP-A- 0227955	08-07-87	CA-A-	1212879	21-10-86
		DE-A-	3378185	17-11-88
		EP-A, B	0099758	01-02-84
		JP-A-	59082855	14-05-84
DE-A- 1492300	11-12-69	CH-A-	482445	15-12-69
		US-A-	3491760	27-01-70
DE-A- 2348685	03-04-75			
EP-A- 0042253	23-12-81	CA-A-	1156529	08-11-83
		JP-A-	57029359	17-02-82
FR-A- 1458786				

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N°

PCT/FR 89/00108

I-CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ?

II. CLASSEMENT DE L'INVENTAIRE : par ordre alphabétique des noms des bureaux (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB.

CIB⁴: A 61 L 31/00

II DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ

Documentation minimale consultée *

Système de classification	Symboles de classification
CIB ⁴	A 61 L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté *

III DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS¹⁰

Catégorie *	Identification des documents cités. ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
A	EP, A, 0213563 (JOHNSON & JOHNSON) 11 mars 1987 voir page 9, lignes 15-20 --	1
A	EP, A, 0227955 (UNIVERS. OF STRATHCLYDE) 8 juillet 1987 voir revendications 1,3,6; figure 1 --	1
A	DE, A, 1492300 (BRAUN) 11 décembre 1969 voir revendication 1 --	1
A	DE, A, 2348685 (NIHON) 3 avril 1975 voir revendications 1,4,11 --	1
A	EP, A, 0042253 (AVICON) 23 décembre 1981 voir revendication 8 --	1
A	FR, A, 1458786 (ETHICON) 3 octobre 1966 --	

- Catégories spéciales de documents cités:¹¹
- « A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- « E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- « L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- « O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- « P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- « T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinente, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- « X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive
- « Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.
- « Z » document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 17 mai 1989	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 09.06.89
Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	Signature du fonctionnaire autorisé  P.C.G. VAN DER PUTTEN

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 8900108
SA 27466

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 01/06/89

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0213563	11-03-87	AU-A- 6178786 JP-A- 62047364	26-02-87 02-03-87
EP-A- 0227955	08-07-87	CA-A- 1212879 DE-A- 3378185 EP-A, B 0099758 JP-A- 59082855	21-10-86 17-11-88 01-02-84 14-05-84
DE-A- 1492300	11-12-69	CH-A- 482445 US-A- 3491760	15-12-69 27-01-70
DE-A- 2348685	03-04-75	Aucun	
EP-A- 0042253	23-12-81	CA-A- 1156529 JP-A- 57029359	08-11-83 17-02-82
FR-A- 1458786		Aucun	